



Universidad de Valladolid

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA CURSO 2017/2018

EHLERS- DANLOS TIPO IV

ALUMNAS:

Ana García de la Santa Viñuela

Elsa Gutiérrez Diez

TUTOR:

Juan José Tellería Orriols

ÍNDICE:

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Qué es el Ehlers-Danlos tipo I

2.1.1 Afectación vascular en otros tipos de Ehlers-Danlos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Definición del problema

3.2 Procedimiento de búsqueda de información

4. RESULTADOS

4.1 Etiología

4.2 Genes implicados

4.3 Clínica

4.3.1. Rasgos faciales

4.3.2. Patología ocular

4.3.3. Patología oral

4.3.4. Patología cutánea

4.3.5. Patología músculo cutánea

4.3.6. Patología vascular

4.3.7. Defectos neonatales

4.3.8. Patología cardiaca

4.3.9. Patología pulmonar

4.3.10. Patología gastrointestinal

4.3.11. Patología renal

4.3.12. Patología obstétrica

4.4 Diagnóstico

4.4.1 Criterios diagnósticos

4.4.2 Diagnóstico molecular

4.4.3 Diagnóstico histológico

4.4.4 Diagnóstico por imagen

4.4.5 Diagnóstico diferencial

4.5 Tratamiento

4.5.1 Estilo de vida

4.5.2 Tratamiento medico

4.5.3 Tratamiento quirúrgico

4.5.4 Seguimiento

4.5.5 Embarazadas

5. **CONCLUSIÓN**

6. **BIBLIOGRAFÍA**

7. **ANEXO**

1. RESUMEN:

El Sd. Ehlers-Danlos tipo IV o vascular es un trastorno hereditario autosómico dominante causado por mutaciones en el gen COL3A1. Dicho gen codifica la proteína procolágeno III que forma parte del tejido conectivo. Esta alteración se manifiesta por la presencia de rasgos faciales característicos, piel translúcida, así como roturas arteriales, digestivas y uterinas por fragilidad de sus paredes. Las complicaciones pueden afectar a todas las áreas anatómicas, siendo habituales la disección de las arterias vertebrales y carótidas, perforaciones de útero durante el embarazo y perforación de colón de forma recurrente. El diagnóstico, ya que no existe ninguno específico para esta enfermedad, está basado en la clínica, en técnicas de imagen y en la identificación de mutaciones del gen COL3A1. La intervención médica está enfocada al tratamiento sintomático y a la profilaxis de las complicaciones debido a su alto índice de mortalidad tras su aparición. Se debe realizar diagnóstico diferencial principalmente con el Sd. De Marfan, Sd. De Loeys-Dietz y Sd. Ehlers-Danlos (en la edad adulta).

2. INTRODUCCIÓN:

El Sd. de Ehlers - Danlos agrupa a un conjunto de enfermedades clínica y genéticamente distintas que tienen en común la afectación del tejido conectivo. Se caracterizan por presentar manifestaciones como: hiperlaxitud articular, hiperelasticidad cutánea, equimosis, fragilidad de los tejidos y vasos sanguíneos. Tiene una prevalencia^{8, 11} 1/10.000 y 1/25.000 sin una predisposición étnica conocida.

Durante las últimas décadas para clasificar estos síndromes fue empleada la clasificación de Villafranche, que reconocía 6 subgrupos de enfermedades causadas por la afectación de la estructura del colágeno o de sus enzimas modificadoras. Recientemente con la nueva *Clasificación Internacional del*

2017² se ha ampliado la clasificación estableciendo 13 tipos clínicos de Ehlers - Danlos. Véase Tabla 1 del Anexo.

2.1 Qué es el Ehlers-Danlos tipo IV:

El Sd. Ehlers – Danlos tipo IV también conocido como subtipo vascular (vEDS), es un trastorno hereditario del tejido conectivo que se caracteriza por fragilidad y rotura de los vasos sanguíneos, muchas veces sin patología previa. También es común la rotura de órganos internos, sobre todo del tracto gastrointestinal y de manera específica, del útero en mujeres embarazadas. Asimismo, estos pacientes tendrán la piel fina y translúcida, con facilidad para la producción de hematomas e hiperlaxitud de pequeñas articulaciones.

Fue descrito por primera vez por Sack en 1936 y modificado posteriormente por Barabas en 1967.¹⁶ Supone el 5-10% de todos los Sd. De Ehlers Danlos^{24, 26}, y tiene una prevalencia estimada entre 1-9/100.000⁹. Un 25% de estos pacientes padecerá alguna complicación antes de los 20 años y un 80% antes de los 40.¹¹ En cuanto al pronóstico no existen diferencias entre ambos sexos.²⁸ La esperanza de vida estimada se sitúa en torno a los 51 años.^{15, 17,23} (49 en hombres y 53 en mujeres) siendo la principal causa de muerte la disección arterial o la perforación de un órgano.

Nos ha parecido útil e interesante escoger como tema de nuestra investigación el EDS vascular por tratarse de una enfermedad rara infradiagnosticada cuyas complicaciones en la mayoría de los casos son mortales. Por ello, con este trabajo buscamos sensibilizar y acercar este síndrome a las distintas especialidades y a la población en general, para familiarizarnos con la clínica y poder así sospechar esta patología de manera precoz, conociendo a su vez el manejo de estos pacientes.

2.1.1 Afectación vascular en otros tipos clínicos de Ehlers- Danlos

El número de afectaciones vasculares, así como su severidad, depende del tipo de Ehlers – Danlos que padezca el paciente.

Según la frecuencia de aparición, de mayor a menor encontramos: hematomas, complicaciones intracraneales, disecciones, aneurismas, complicaciones

vasculares perioperatorias, alteraciones vasculares esporádicas y complicaciones vasculares gastrointestinales¹⁵.

Las complicaciones vasculares se han descrito principalmente (53%) en los tipos mcEDS y clEDS, predominando la aparición de hematomas, siendo la mayoría espontáneos y subcutáneos en clEDS, y posteriores a pequeños traumatismos en el mcEDS¹⁵.

cEDS, cvEDS y kEDS tienen menor riesgo de sufrir complicaciones vasculares, aunque éstas serán potencialmente más severas (hemorragias intracraneales, aneurismas y disecciones arteriales). Tras su diagnóstico se recomienda su derivación para seguimiento y control cardiovascular.¹⁵

3. MATERIAL Y METODOS:

Realizar una revisión de la información disponible sobre el Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV mediante la búsqueda y evaluación de los artículos centrada en la clínica, diagnóstico y tratamiento de la patología.

3.1. Definición del problema

Se trata de una patología cuya primera manifestación suele ser grave (disección aórtica, neumotórax o rotura orgánica) desencadenando situaciones desfavorables que conducen a la muerte del individuo. Por ello, hemos considerado necesaria unificar la información recabada al respecto para facilitar a los facultativos la sospecha precoz de la enfermedad a través de signos sutiles anteriores a los episodios perimortales y conocer su correcto manejo, prevención y tratamiento.

3.2 Procedimiento de búsqueda de la información:

Se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática sobre el tema en bases de datos bibliográficas como PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), OMIM (<https://www.omim.org/>), Orphanet (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), libros médicos y páginas web.

Los criterios de búsqueda empleados son: Ehlers Danlos, Ehlers Danlos Vascular, Ehlers Danlos tipo IV, EDS, vEDS.

PubMed ofrece una búsqueda avanzada la cual permitió acotar los resultados mediante los siguientes criterios:

- Publication dates: 10 years
- Species: humans

Tras examinar los resúmenes de los diferentes artículos, se realiza una segunda selección de aquellos potencialmente válidos para la investigación y se procede a su lectura exhaustiva. A lo largo de este proceso se localizan nuevos contenidos para ampliar el seguimiento.

4. RESULTADOS:

4.1 Etiología:

El colágeno es una proteína que constituye a su vez una familia de proteínas, codificadas por al menos 35 genes, que se encargan de la organización de la matriz extracelular formando principalmente el tejido conjuntivo de la piel, pulmones, pared intestinal y pared vascular. El tipo de colágeno implicado en esta enfermedad es el colágeno tipo III.

COLÁGENO III: está constituido por tres cadenas polipeptídicas alfa-1 agrupadas en una estructura helicoidal¹¹. La secuencia de aminoácidos que forma estos monómeros se caracteriza por 343 repeticiones de tripletes de (Glicina – X – Y)¹², siendo la Prolina y la Hidroxiprolina los más comunes respectivamente. Su función principal es la de sostén, formando parte de tejidos musculares, paredes de órganos como el intestino y el útero, paredes vasculares, piel y glándulas. Una alteración en la cantidad y la calidad de este colágeno se vincula con el Síndrome de Ehlers – Danlos. Véase figura 1 del Anexo.

4.2 Genes implicados:

Las diferentes mutaciones en los genes implicados en esta patología es lo que justifica la heterogeneidad fenotípica de estos pacientes.

a) **COL3A1**: las mutaciones en heterocigosis del gen COL3A1 son la causa más frecuente de la enfermedad que se transmite como una enfermedad autosómica dominante por efecto dominante negativo. Este gen se encuentra situado en el brazo largo del cromosoma 2 (en posición 2q32.2) y codifica el péptido procolágeno para el colágeno tipo III.⁵

Se han descrito más de 700 mutaciones de COL3A1, de las cuales en el 50% de los casos las mutaciones suelen heredarse y en el 50% restante son *de novo*.

En 2/3 de los casos, la mutación consiste en *la sustitución del aminoácido Glicina por otro aminoácido en los tripletes (Gly – X -- Y)*.⁴

En el 1/3 restante, la mayoría de las mutaciones *afectan al “splicing” de los exones* en los genes que codifican las hebras de la triple hélice del colágeno. En este tipo, se sigue produciendo un pequeño porcentaje de colágeno normal (entorno a un 10%).⁴

Se ha identificado una tercera clase que corresponde a *un error en la pauta de lectura* de los aminoácidos que causa la aparición prematura de un codón stop que genera proteínas truncadas no funcionales. En estas mutaciones, el 50% del colágeno producido es normal.⁴

En menos de un 1% de los casos se han localizado mutaciones en ambos alelos.²⁵

La mayor parte de los autores señalan que no hay asociación entre las manifestaciones clínicas y el tipo de mutación encontrada^{13, 18,23}, no obstante, en un estudio realizado en 2011^{23,24}, se observó que los pacientes con el último tipo de mutación presentaban: una penetrancia menor, una mayor esperanza de vida, la edad de aparición de complicaciones se retrasaba unos 15 años y las complicaciones mayores eran únicamente vasculares. Por lo tanto es importante destacar que la naturaleza de la mutación de COLA31 influye en la esperanza de vida, siendo menos severas las mutaciones *por sustitución de un residuo* o las de *error en la pauta de lectura*, que la mutación en *el sitio de Splice*. También se ha visto que la heterocigosis para COL3A1 retrasa la aparición de complicaciones en al menos 20 años.¹⁰

b) **COL1A1**: Este gen codifica el colágeno tipo I localizado en el brazo largo del cromosoma 17, en posición 21.33. Es el responsable de un menor número

de casos tanto en el Ehler-Danlos clásico como en el vascular. La mutación que se asocia es *la sustitución del aminoácido Arginina por Cisteína* en la posición 312 del precursor Pro-alfa1 I (p.Arg312Cys o p.R312C). Este gen está implicado también en la enfermedad de Cassey y en la osteogénesis imperfecta entre otras⁶.

4.3 Clínica:

4.3.1 RASGOS FACIALES: aparecen en el 70% de los pacientes¹⁴.

- Acrogeria: ^{11,27} caracterizada por atrofia de la piel y pérdida de la grasa subcutánea. Se afectan en particular las extremidades, dorso de las manos y pies, pero los cambios pueden observarse también en cara y tronco. La piel es fina, seca y transparente. Las uñas son distróficas y el pelo fino sin calvicie, no tiene repercusiones sistémicas.
- Ojos hundidos o exaltados, con pequeñas telangiectasias en los párpados.
- Boca: Labios finos, sobre todo el superior cuyos bordes aparecen poco definidos.
- Nariz enjuta y fina²⁷. En ocasiones puede aparecer la ausencia del lóbulo de la oreja.²⁷

4.3.2 PATOLOGÍA OCULAR:

- Protrusión del globo ocular como resultado de una fistula carotídea-cavernosa. Se trata de una emergencia médica.
- Exoftalmo: es común que ocasione conjuntivitis por la falta de cierre completa del párpado al dormir.
- Queratocono:²⁵ poco frecuente. Alteraciones de la retina.
- Ruptura del globo ocular. Esclera de tonalidad azulada.

4.3.3 PATOLOGÍA ORAL:

- Fragilidad de las encías²⁵: es la afectación más común produciendo sangrado después del cepillado o del uso de seda dental.
- Pérdida del tejido gingival con retracción de la encía que puede causar la pérdida temprana de la dentadura.²⁵ Puede confundirse con la forma periodontal del EDS.
- Hiperlaxitud de la articulación temporo - mandibular: produce dolor y subluxaciones recidivantes.²⁵

4.3.4 PATOLOGÍA CUTÁNEA:

- Piel fina, delgada y transparente, pudiéndose ver los patrones venosos a través de ella especialmente en la parte baja del tronco al optar una postura de anteflexión^{25, 27}. Véase Figura 2 del Anexo.
- En este tipo de Ehlers-Danlos IV no hay hiperelastidad de la piel a diferencia de las formas clásicas (I y II) e hiper móvil (III).¹¹ Heridas con largos procesos de cicatrización.

4.3.5 PATOLOGÍA MUSCULO ESQUELÉTICA:

- La altura tiende a ser más baja de lo normal.²⁵
- Aumenta el riesgo de padecer displasia congénita de cadera y disrupción de las extremidades inferiores, se piensa que ambos procesos pueden ser secundarios a la presencia de bandas amnióticas durante el embarazo.²⁵
- Hiperlaxitud de pequeñas articulaciones.^{14,27}

4.3.6 PATOLOGÍA VASCULAR:

- Equimosis y hematomas:^{11, 25,27} son signos comunes de la enfermedad y un criterio menor del diagnóstico en la *Clasificación Internacional del 2017*.
- Insuficiencia venosa superficial:²⁵ aparece con mayor prevalencia que en la población normal. Presencia de venas varicosas de diámetro > 3mm.
- Disección, desgarros y aneurisma arteriales^{3, 25} se debe a la alteración del colágeno III que produce un deterioro de la pared vascular causando su adelgazamiento y fragilidad que producirá hematomas, falsos aneurismas y sangrado intracavitario. Las rupturas y disecciones arteriales son la principal causa de muerte ya que son eventos impredecibles. Puede verse afectada cualquier área aunque con mayor frecuencias afectan las arterias de gran y mediano calibre (rama proximal del arco aórtico, aorta torácica descendente, aorta abdominal y ramas de la aorta como la arteria renal, iliaca, femoral y mesentérica). Véase Figura 5 del Anexo.
- Las complicaciones aparecen con mayor prevalencia en pacientes que presentan haploinsuficiencia en comparación con aquellos que presentan *sustitución en la Glicina* o variaciones en el *Splice-site*.¹⁶ Las complicaciones más frecuentes son:¹¹
 - ✓ Disección de la arteria vertebral y carotídea.
 - ✓ Fístula carotídeo-cavernosa: Tratamiento endovascular con embolización "coil".³⁴

- ✓ Hemorragias intracraneales que causan ICTUS. Se debe sospechar Ehlers –Danlos tipo IV en un paciente joven con episodios de ACV.
- ✓ No siempre aparece clínica. El dolor puede ser secundario al desgarro de una pared arterial o a la isquemia de los órganos y extremidades distales a la lesión. Las zonas más sintomáticas son las arterias iliacas, femorales, mesentérica, celiaca, renales y aorta.¹⁰

4.3.7 DEFECTOS NEONATALES: pueden presentar malformaciones en los pies²⁷, dislocaciones de cadera y ausencia de extremidades. Muchas de las manifestaciones que aparecen en la infancia, como hematomas y fragilidad cutánea son tan inespecíficas que pueden confundirse con episodios de maltrato infantil.³³

4.3.8 PATOLOGÍA CARDIACA: No se ha evidenciado mayor riesgo de padecer alteraciones valvulares y defectos cardiacos estructurales. El prolapso de la válvula mitral ocurre con la misma frecuencia que en la población normal. Sin embargo hay un aumento del riesgo de la disección de las arterias coronarias que producen como consecuencia, un infarto de miocardio, elevando la probabilidad de ruptura del ventrículo y taponamiento cardiaco derivando en una muerte repentina.²⁵

4.3.9 PATOLOGÍA PULMONAR: En estos pacientes se encuentra una debilidad y fragilidad del tejido pleuropulmonar dónde aparecen lesiones tales como:¹⁹ adherencias pleurales, fibrosis focal o difusa, hematomas intrapulmonares, hemorragia, nódulos fibrosos osificados, enfisema y hemosiderosis intraluminal e intersticial. Véase Figura 3 del Anexo.

- Neumotórax espontáneo:^{10,25} aparece en el 12% de los individuos a menudo como primera manifestación. Se cree que hay una predominancia en el sexo masculino con una etiología idiopática, producidos en la mayoría de los casos por la rotura de bullas pulmonares.
- Hemoptisis: ruptura de pequeños nódulos vasculares del pulmón o de fístulas arterio-venosas.

4.3.10 PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL:

- Perforación espontánea del colon:²⁵ ocurre preferentemente en el colon sigmoide pero puede verse afectadas otras zonas aumentando un 50% el riesgo de la aparición de múltiples perforaciones y fugas de la anastomosis en caso de haberse realizado una resección quirúrgica.¹¹

- Roturas en el intestino delgado causadas por hemorragias intramurales y adherencias debidas a intervenciones quirúrgicas previas.²⁵
- Rotura esofágica y gástrica.
- Roturas espontáneas del bazo, hígado, esofágica y gástrica.

La mortalidad por perforaciones digestivas en pacientes con EDS es relativamente baja.

4.3.11 PATOLOGÍA RENAL: Disección de la arteria renal que produce una disminución del flujo renal, pérdida del parénquima e HTA.²⁵

4.3.12 PATOLOGÍA OBSTÉTRICA:

- Aumenta la probabilidad de rotura vascular o uterina especialmente durante el último trimestre. La mortalidad se encuentra alrededor del 5% (el 50% de estas ocurre en primigestas), aumentando el riesgo durante el trabajo del parto y el post- parto.²⁵
- Hemorragias uterinas: son frecuentes durante el post parto, dónde en ocasiones el único tratamiento posible es la histerectomía.
- Ruptura prematura de membranas.

4.4 Diagnóstico:

El diagnostico se basa en la clínica siendo necesaria la posterior confirmación a través del estudio de la presencia de mutaciones, bien identificando la mutación COL3A1 en sí u objetivando la disminución de concentración de colágeno tipo III.

4.4.1 Criterios diagnósticos:

Según la nueva *Clasificación Internacional del 2017*² se dividen en criterios mayores, menores y criterios mínimos sugestivos.

Criterios mayores:

1. Historia familiar de vEDS, con mutación descrita de COL3A1.
2. Ruptura arterial a edad temprana.
3. Perforación espontánea del colon sigmoideo en ausencia de enfermedad diverticular u otra enfermedad intestinal.
4. Ruptura uterina durante el tercer trimestre en ausencia de cesaria previa o desgarro severo del perineo durante el parto.

5. Fístula del sinus carotídeo-cavernosos en ausencia de trauma.

Criterios menores:

1. Hematomas no relacionados con traumatismo previo o aparición en lugares poco habituales como mejilla o espalda.
2. Piel fina, traslúcida con visibilidad venosa aumentada.
3. Neumotórax espontáneo.
4. Características faciales características.
5. Acrogeria.
6. Pies equino- varos.
7. Dislocación de cadera congénita.
8. Hiperlaxitud de pequeñas articulaciones.
9. Rupturas de tendones y músculos.
10. Queratocono.
11. Fragilidad gingival.
12. Aparición de varices antes de los 30 o en mujeres nulíparas.

Criterios mínimos sugestivos de vEDS

- Mutaciones en COL1A1
- Ante sospecha clínica, se debe proceder a un estudio molecular de mutaciones. La ausencia de mutaciones no excluye el diagnóstico, aunque se deben considerar diagnósticos alternativos.

4.4.2 Diagnóstico molecular:

Debido a la gran heterogeneidad clínica compartida entre los distintos subtipos de este síndrome, el diagnóstico definitivo recae en el estudio molecular a excepción del hED (en este último no se conocen todavía las bases moleculares por lo que su diagnóstico se basará en la clínica)².

Gracias a la publicación de la secuencia completa de ADN del gen del COL3A1, podemos analizar una muestra sanguínea del paciente procediendo a la secuenciación masiva del ADN (NGS) para buscar mutaciones en los principales genes implicados en vEDS: COL3A1 en el 95% de los casos²¹ y COL1A1 en los restantes. También puede realizarse mediante secuenciación

Sanger ¹¹, método que utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ¹⁴ para poder amplificar el gen y analizar posteriormente los nucleótidos. Es una técnica que aunque entraña dificultades debido al gran tamaño del gen y a su heterogeneidad alélica, permite identificar la mutación exacta.

Si no se encuentra ninguna alteración, se prosigue el estudio con técnicas de identificación de variantes de número de copia (CNVs) como MLPA, qPCR o análisis de Arrays, para la detección de grandes deleciones o duplicaciones. ²

Si los resultados siguen siendo negativos se puede llevar a cabo una secuenciación del exoma o genoma completo a través del: WES (whole exome sequencing), WGS (whole genome sequencing) y técnicas de secuenciación de RNA. ²

4.4.3 Diagnóstico histológico:

Si no se obtienen resultados concluyentes en los estudios moleculares, se puede llevar a cabo un estudio histológico para demostrar que el colágeno está alterado. ^{3,21}

Mediante una biopsia cutánea, se cultivan los fibroblastos de la piel para ver la cantidad de colágeno tipo III que producen, de esta manera se puede demostrar la presencia de anomalías en su producción. Tras precipitar las proteínas secretadas en el medio del cultivo, mediante una electroforesis se separan según su peso molecular y mediante fluorografía puede observarse la densidad de los diferentes tipos de cadenas que se han formado¹⁴ comparándolos con los de un control. De esta manera queda demostrada la disminución de cadenas alfa 1 que forman el colágeno III, pudiendo deberse a la retención de las mismas intracelularmente, a una disminución de su secreción o a una movilidad alterada entre células. Véase Figura 4 del Anexo.

La observación de la piel mediante microscopía óptica no contribuye de gran manera al diagnóstico pero permite objetivar una dermis fina con fibras de colágeno escasas y/o irregulares. ¹¹

Por otro lado, el microscopio electrónico revela imágenes de dilatación del retículo endoplásmico granular de los fibroblastos de la piel, irregularidades en

el diámetro de las fibras de colágeno y una sustancia fibrino-granular inidentificada dentro de la matriz extracelular. Debido al alto porcentaje de falsos negativos, la ausencia de estas imágenes no excluye el diagnóstico.

Estas técnicas pueden emplearse en pacientes que cumplen los criterios mínimos para un subtipo de EDS pero no tienen acceso a confirmación genética o molecular o son de resultado incierto. El diagnóstico que se obtenga será provisional, debiéndose considerar diagnósticos alternativos.³

4.4.4 Diagnóstico por imagen:

Se emplean técnicas de imagen tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de estos pacientes, cuya prioridad es el hallazgo precoz de alteraciones potencialmente mortales para realizar profilaxis. Se recomienda el empleo de técnicas lo menos invasivas posibles: eco-Doppler¹¹, angio-TAC o angio-RM (RMA), prefiriéndose esta última para los seguimientos.

Está contraindicado el empleo de angiografía¹⁷ por el elevado riesgo de desgarro y disección de los vasos, sobre todo en la zona de entrada del catéter ya que el riesgo de mortalidad relacionada con esta técnica es del 17% y de la aparición de complicaciones mayores, del 65%.¹³ Tampoco se recomienda realizar endoscopias de rutina porque no hay signos conocidos que precedan la rotura de intestino.

4.4.5 Diagnóstico diferencial:

Cuando no ha sido identificada una mutación en el gen COL3A1, hay que pensar en la posible existencia de una alteración hereditaria no identificada aún que afecta al tejido conectivo causando aneurismas arteriales o disecciones que imiten al EDS tipo IV. Entre los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta se encuentra:

- EDS clásico: ¹⁷ Autosómico Dominante. Mutaciones en COL5A1, COL5A2, COL1A1. Pueden darse roturas de grandes vasos. ^{1,3}
- EDS cifoesciolítica: Autosómica recesiva. Mutaciones en PLOD1. Pueden darse roturas vasculares. ^{1,3,17}

- EDS periodontal: Autosómica dominante. No se conoce la base molecular. Aparición de hematomas y afectación periodontal. ^{1,3}
- Síndrome de Loeys-Diez⁹: Autosómico dominante. Causado por mutaciones en genes TGFBR1 y TGFBR2 (Receptor del factor de crecimiento). ¹⁷ Presentan características clínicas similares al EDS vascular como alteraciones vasculares con aneurismas o disecciones arteriales en vasos cerebrales, torácicos y abdominales^{3, 21}, pero les falta la mutación del gen COL3A1. ¹²
- Enfermedad de Marfan: enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen FBN1¹⁷. Al igual que el EDS vascular, cursa con aneurismas o disección de aorta en pacientes jóvenes. Ambos se pueden distinguir por la exploración física ^{12, 21,26} ya que los individuos con Sd. De Marfan presentan arnodactilia, luxación de cristalino y dilatación o aneurisma sólo de la aorta.
- Riñón poliquístico: autosómica dominante. Mutación en genes PDK1 y PDK2. Presencia de aneurisma intracraneal, dilatación de la raíz de la aorta y disección de la aorta tracia. ^{3,17}
- Aneurismas, perforaciones de órganos aislados³

4.5 Tratamiento:

En la actualidad, el tratamiento de los individuos que padecen esta enfermedad se basa en tratar los síntomas y detectar precozmente las complicaciones, debido a que no existe hoy por hoy un tratamiento curativo para este síndrome.

4.5.1 Estilo de vida:

Se debe desaconsejar los deportes de impacto y las actividades isométricas. El riesgo de muerte temprana no parece explicarse por la práctica de deportes violentos (Ej. rugby, football), si no por los traumas y colisiones que reciben en su ejercicio que desencadenan rupturas vasculares. ¹⁰

Estos pacientes acaban sufriendo dolores musculares y dislocaciones de las articulaciones que les conduce a un dolor crónico e inmovilidad con un ligado aumento de peso. Para intentar controlarlo se les recomienda la práctica de aerobio, natación y bicicleta estática y evitar actividades como correr en

superficies duras o que impliquen movimientos de aceleración/desaceleración por riesgo de disección vascular.¹⁰

4.5.2 Tratamiento médico:

La diana principal del tratamiento va dirigida al control de la tensión arterial para prevenir las disecciones vasculares. Se debe: mantener unos valores de presión sistólica por debajo de 120mm Hg (usando fármacos como diuréticos, B- bloqueantes e inhibidores de la angiotensina), disminuir factores de riesgo cardiovasculares, dar suplementos de vitamina C por su implicación en la estabilidad de procolágeno y realizar fisioterapia para aumentar la fuerza muscular que ayude a estabilizar las articulaciones.^{21, 25}

El *Celiprolol* es el único fármaco estudiado que se ha visto que reduce las complicaciones vasculares hasta 3 veces. Es un betabloqueante b1 antagonista y b2 agonista que disminuye la expresión de TGFB (se encuentra aumentado en pacientes con veEDS), reduciendo la renovación celular y el estrés mecánico sobre las paredes vasculares, causando un descenso de las complicaciones vasculares.^{15, 20, 21,26}

Se aconseja a los pacientes acudir a su médico ante la presencia de dolores bruscos o inexplicados por riesgo de padecer una complicación vascular.³

4.5.3 Tratamiento quirúrgico:

Su indicación ha variado en los últimos años. Anteriormente estaba desaconsejada esta práctica, estando indicada de manera exclusiva en situaciones de riesgo inminente de muerte²¹. En la actualidad se prefiere no posponer la cirugía, ya que permite intervenir a los pacientes cuando tienen mejor perfil de riesgo.¹³ Siempre que sea posible se recomienda hacerlo en centros que ofrezcan tanto cirugía convencional como endovascular.²⁹

A la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento, se deben individualizar los riesgos y basarse en los síntomas que presente el paciente, en el tipo de complicaciones y en la historia vascular previa.

El manejo de las hemorragias espontáneas se debe realizar de la manera más conservadora posible. Se puede administrar *Desmopresina* para liberar el

factor V de Von Willebrand.²⁹ En caso de que fuesen a la cavidad peritoneal realizar transfusión inmediata.²¹ En el momento de hacer clampajes, está indicado el control del dolor, la monitorización de los signos vitales y la inducción de hipotensión (presión sistólica entre 70 y 90 mmHg), evitando realizar varios en el mismo segmento.¹³

Las suturas deben realizarse sin tensión y con refuerzo circunferencial con fieltro de los vasos y biopegamento para favorecer la hemostasia ^{4,21}. Las suturas cutáneas deben permanecer más tiempo que en condiciones normales por riesgo de dehiscencia.²⁹

Se evitarán en las embolectomías o trombectomías el empleo de catéter/balón fogarthy.²⁹

Durante las primeras 24-48 horas del postoperatorio debe mantenerse presiones arteriales menores 90mmhg por riesgo de sangrado.²¹

Respecto a la anestesia:

- Evitar el empleo de inyecciones intramusculares en la anestesia regional por riesgo de formación de hematomas.
- Evitar el uso de catéteres centrales.
- Tener especial cuidado con las maniobras de intubación ya que se pueden producir luxaciones temporo-mandibulares, neumotórax espontáneo e incluso hemorragias³⁶.
- Siempre que sea posible, guiar mediante ecografía los accesos venosos para evitar las punciones arteriales.¹³

Cirugía convencional: tiene tasas elevadas de complicaciones intra y postoperatorias y una mortalidad en intervenciones vasculares del 20-65%.¹³ Está indicada en cambios rápidos de aneurismas previamente estables y reparaciones abiertas de la aorta.⁴

Cirugía endovascular: su indicación ha aumentado en los últimos años al desarrollarse técnicas cada vez menos invasivas.¹³ Está indicada en pacientes con aneurismas o pseudoaneurismas.²¹

Embolización por espiral (coil embolizations): Se aplica en alteraciones de ramas de la aorta, vasos de mediano calibre, en desgarros de vasos esplénicos o hepáticos sin traumatismos previos o en fístulas carotideo-cavernosas. La vía transvenosa tiene menor tasa de complicaciones. ²¹Se ha demostrado que es un método seguro y efectivo para el manejo de las rupturas arteriales. ³⁵Hay que tener cuidado con las complicaciones en las zonas de acceso de las técnicas percutáneas.

Debe evitarse el empleo de injertos, ya que pueden erosionarse o perforarse. ¹³

4.5.4 Seguimiento:

Se debe realizar un screening periódico vascular + monitorización de la presión arterial. Para el seguimiento vascular de estos pacientes se prefiere el empleo de Angio - RM. ^{3,4}

Debe llevarse a cabo en todos los pacientes, padezcan o no alguna complicación arterial, ya que su modo de aparición es brusca y grave.

4.5.5 Embarazadas:

Requieren una cuidadosa monitorización y seguimiento por lo que hay que incluirlas en un programa obstétrico de alto riesgo formado por un equipo multidisciplinar. Se debe prestar mayor atención a la posibilidad de roturas vasculares y uterinas.³ Todavía no se ha establecido un acuerdo acerca de si es mejor el parto vaginal o cesárea, ²¹ pero algunos estudios recientes aconsejan realizar una cesárea a las 34 semanas de gestación.³⁰

En cuanto al feto, tiene un riesgo del 50% de haber heredado la mutación. Su fenotipo dependerá de la naturaleza de la mutación y de la afectación de la producción de la proteína. ³²

5. CONCLUSION

El Sd. De Ehlers-Danlos tipo IV, se trata de una enfermedad compleja de la que actualmente no se dispone de un tratamiento curativo ni de métodos eficaces para la prevención de sus complicaciones. Aunque la terapia génica supone una importante opción para el tratamiento de las patologías genéticas, no es una opción posible actualmente. Se está estudiando técnicas en las que

interviene RNAi (RNA interference) usando como diana la mutación del alelo COL3A1, con el fin de poderla controlar de manera específica, sin ningún resultado significativo aún.

La clínica inespecífica y el diagnóstico diferencial erróneo de esta patología llevan muchas veces a que su diagnóstico de certeza se realice tras la aparición de complicaciones graves o incluso de la muerte. Por lo tanto, la meta del manejo de este paciente deberá ir enfocada a minimizar la aparición de estos eventos. El enfoque general debe de incluir la creación de un equipo médico multidisciplinar informado que incluya cirujanos vasculares y generales, internistas, radiólogos, obstetras, psicólogos y genetistas, que sean expertos en la materia y conocedores de los protocolos a seguir en caso de complicaciones, con su correspondiente derivación a otros centros de referencia si se precisa.

Como conclusión podemos decir que es necesaria la realización de nuevos estudios con el fin de proponer estrategias más eficientes en el abordaje de esta patología.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Brady A, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2017; 175(1):70-115.
2. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2017; 175(1):8-26.
3. Pepin M, Murray M, Byers P. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2018 [cited 9 April 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494/>
4. Shalhub S, Black J, Cecchi A, Xu Z, Griswold B, Safi H et al. Molecular diagnosis in vascular Ehlers-Danlos syndrome predicts pattern of arterial involvement and outcomes. Journal of Vascular Surgery. 2014; 60(1):160-169.

5. Reference G. COL3A1 gene [Internet]. Genetics Home Reference. 2018 [cited 9 April 2018]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/COL3A1>
6. Reference G. COL1A1 gene [Internet]. Genetics Home Reference. 2018 [cited 9 April 2018]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/COL1A1>
7. OMIM Entry - # 130050 - EHLERS-DANLOS SYNDROME, VASCULAR TYPE; EDSVASC [Internet]. Omim.org. 2018 [cited 9 April 2018]. Available from: <https://www.omim.org/entry/130050?search=EhlersDanlos%20Syndrome&highlight=syndromic%20danlo%20ehlersdanlo%20syndrome%20ehler>
8. Eder J, Laccone F, Rohrbach M, Giunta C, Aumayr K, Reichel C et al. A new COL3A1 mutation in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Experimental Dermatology*. 2013; 22(3):231-234.
9. RESERVADOS I. Orphanet: Syndrome de Ehlers Danlos tipo vascular [Internet]. Orpha.net. 2018 [cited 10 February 2018]. Available from: http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&d
10. Byers P, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2017; 175(1):40-47.
11. Germain D. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2(1):32
12. Watanabe A, Shimada T. The Vascular Type of Ehlers-Danlos Syndrome. *Nippon Medical School*. 2008; 75:254-261.
13. Brooke B, Arnaoutakis G, McDonnell N, Black J. Contemporary management of vascular complications associated with Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Vascular Surgery*. 2010; 51(1):131-139.
14. Shimaoka Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S et al. Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *British Journal of Dermatology*. 2010; 163(4):704-710.
15. D'hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *GENETICS in MEDICINE*. 2017.
16. Frank M, Albuissou J, Ranque B, Golmard L, Mazzella J, Bal-Theoleyre L et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype

- and severity of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2015; 23(12):1657-1664.
17. Hayman E, Abayazeed A, Moghadamfalahi M, Cain D. Vascular type Ehlers-Danlos Syndrome with fatal spontaneous rupture of a right common iliac artery dissection: case report and review of literature. *Journal of Radiology Case Reports*. 2014;8(2).
 18. Watanabe A, Kosho T, Wada T, Sakai N, Fujimoto M, Fukushima Y et al. Genetic Aspects of the Vascular Type of Ehlers-Danlos Syndrome (vEDS, EDSIV) in Japan. *Circulation Journal*. 2007;71(2):261-265.
 19. Kawabata Y, Watanabe A, Yamaguchi S, Aoshima M, Shiraki A, Hatamochi A et al. Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome: spontaneous laceration, haematoma and fibrous nodules. *Histopathology*. 2010;56(7):944-950.
 20. Ong K, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *The Lancet*. 2010; 376(9751):1476-1484.
 21. Lum Y, Brooke B, Black J. Contemporary management of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Current Opinion in Cardiology*. 2011;26(6):494-501.
 22. Kashizaki F, Hatamochi A, Kamiya K, Yoshizu A, Okamoto H. Vascular-type Ehlers-Danlos syndrome caused by a hitherto unknown genetic mutation: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2013;7(1).
 23. Leistriz D, Pepin M, Schwarze U, Byers P. COL3A1 haploinsufficiency results in a variety of Ehlers-Danlos syndrome type IV with delayed onset of complications and longer life expectancy. *Genetics in Medicine*. 2011;13(8):717-722.
 24. Carter J, Fenves A. Understanding Vascular-Type Ehlers-Danlos Syndrome and Avoiding Vascular Complications. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2017;30(1):52-53.
 25. Byers P, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2017;175(1):40-47.

26. Beridze N, Frishman W. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *Cardiology in Review*. 2012;20(1):004-007.
27. Sobey G. Ehlers–Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Archives of Disease in Childhood*. 2014;100(1):57-61.
28. Frank M, Albuissou J, Ranque B, Golmard L, Mazzella J, Bal-Theoleyre L et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2015;23(12):1657-1664.
29. Bergqvist D, Björck M, Wanhainen A. Treatment of Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *Annals of Surgery*. 2013;258(2):257-261.
30. Hammond R, Oligbo N. Ehlers Danlos Syndrome Type IV and pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2011; 285(1):51-54.
31. Nelson A, Mouchli M, Valentin N, Deyle D, Pichurin P, Acosta A et al. Ehlers Danlos syndrome and gastrointestinal manifestations: a 20-year experience at Mayo Clinic. *Neurogastroenterology & Motility*. 2015; 27(11):1657-1666.
32. Murray M, Pepin M, Peterson S, Byers P. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Genetics in Medicine*. 2014; 16(12):874-880.
33. Castori M. Ehlers-Danlos syndrome(s) mimicking child abuse: Is there an impact on clinical practice. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2015;169(4):289-292.
34. Kim J, Cho W, Kang H, Kim J. Spontaneous Carotid-Cavernous Fistula in the Type IV Ehlers-Danlos Syndrome. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2014; 55(2):92.
35. Okada T, Frank M, Pellerin O, Primio M, Angelopoulos G, Boughenou M et al. Embolization of Life-Threatening Arterial Rupture in Patients with Vascular Ehlers–Danlos Syndrome. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2013; 37(1):77-84.
36. Wiesmann T, Castori M, Malfait F, Wulf H. Recommendations for anesthesia and perioperative management in patients with Ehlers-Danlos syndrome(s). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9(1).

7. ANEXO

Name of EDS Subtype	IP*	Genetic Basis	Protein Involved
Classical EDS (cEDS)	AD	Major: COL5A1, COL5A2	Type V collagen
		Rare: COL1A1 c.934C >T, p (Arg312Cys)	Type I collagen
Classical – like EDS (cIEDS)	AR	TNXB	Tenascin XB
Cardiac – valvular EDS (cvEDS)	AR	COL1A2 (biallelic mutations the lead to COL1A2 NMD and absence of pro Alfa 2 (I) collagen chains	Type I collagen
Vascular EDS (vEDS)	AD	Major: COL3A1	Type III collagen
		Rare: COL1A1 c.934C>T, p.(Arg312Cys) c.1720C>T, (Arg574Cys) c.3227C>T, p.(Arg1093Cys)	Type I collagen
Hypermobile EDS (hEDS)	AD	Unknown	Unknown
Arthrochalasia EDS (aEDS)	AD	COL1A1, COL1A2	Type I collagen
Dermatosparaxis EDS (dEDS)	AR	ADAMTS2	ADAMTS- 2
Kyphoscoliotic EDS	AR	PLOD1	LH1

(kEDS)		FKBP14	FKBP22
Brittle cornea syndrome (BCS)	AR	ZNF469	ZNF469
		PRDM5	PRDM5
Spondylodysplastic EDS (spEDS)	AR	B4GALT7	B4GalT7
		B3GALT6	B3GalT6
		SLC39A13	ZIP13
Musculocontractural EDS (mcEDS)	AR	CHST14	D4ST1
		DSE	DSE
Myophatic EDS (mEDS)	AD or AR	COL12A1	Type XII collagen
Periodontal EDS (pEDS)	AD	C1R	C1r

Tabla 1: Clasificación Internacional del 2017²

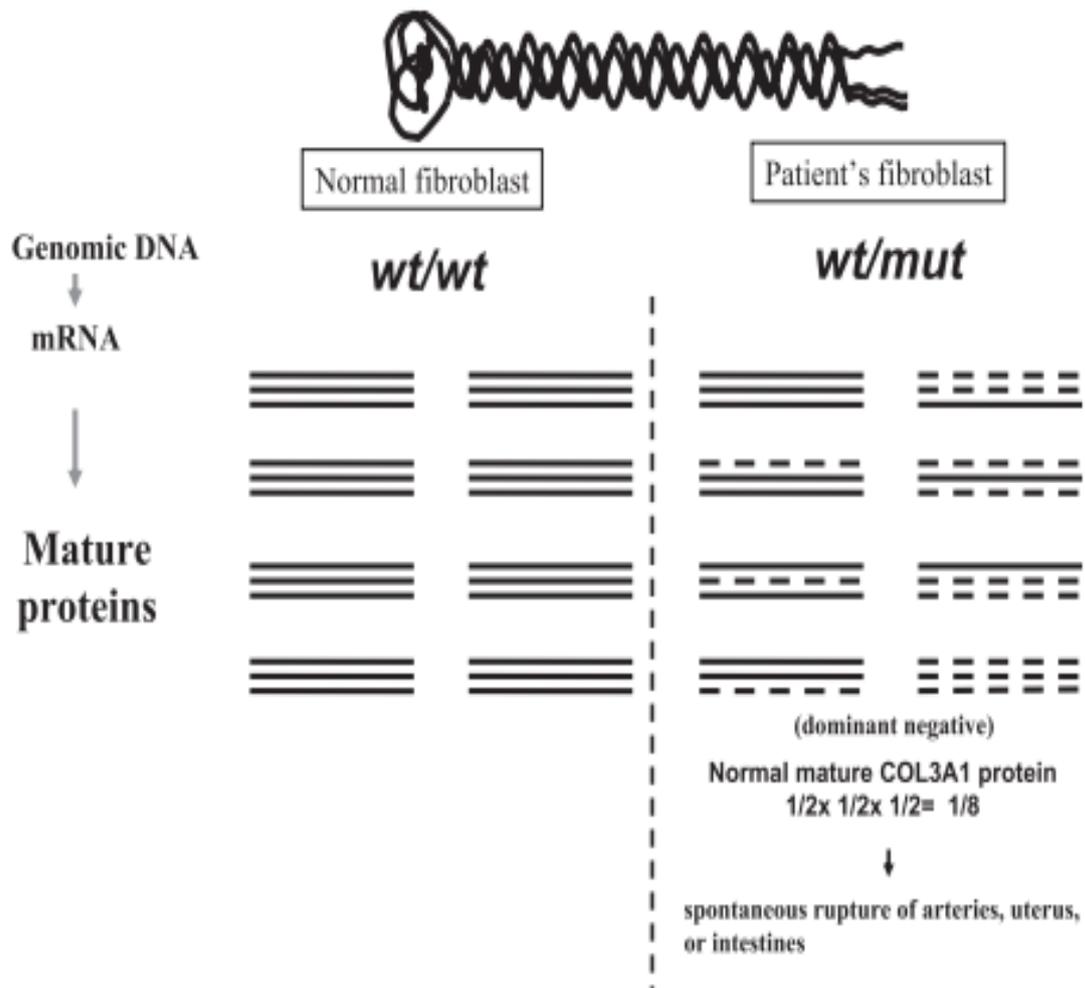


Figura 1. El colágeno tipo III está constituido por tres cadenas alfa dispuestas en forma de hélice. En el EDS tipo vascular, aparece la mutación de al menos uno de los alelos del gen COL3A1, afectando a la producción de cadenas que produce como resultado final la disminución de colágeno III maduro en 1/8.

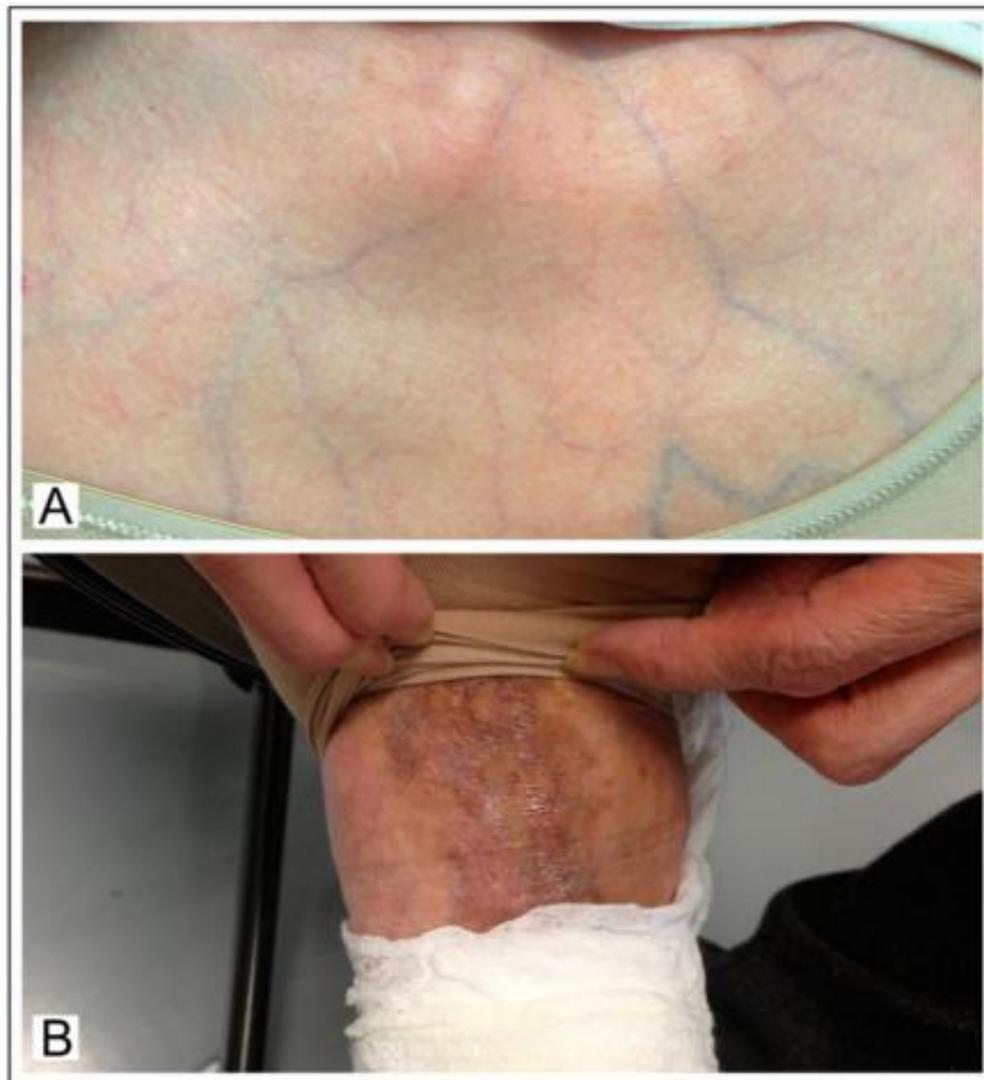


Figura 2:²⁴ **(A)** Piel de la parte superior del pecho: se aprecia una piel delgada y transparente que hace visible las venas subcutáneas a través de ella. **(B)** Parte posterior de la pierna izquierda: escara pigmentada causada por una fístula arterio-venosa.

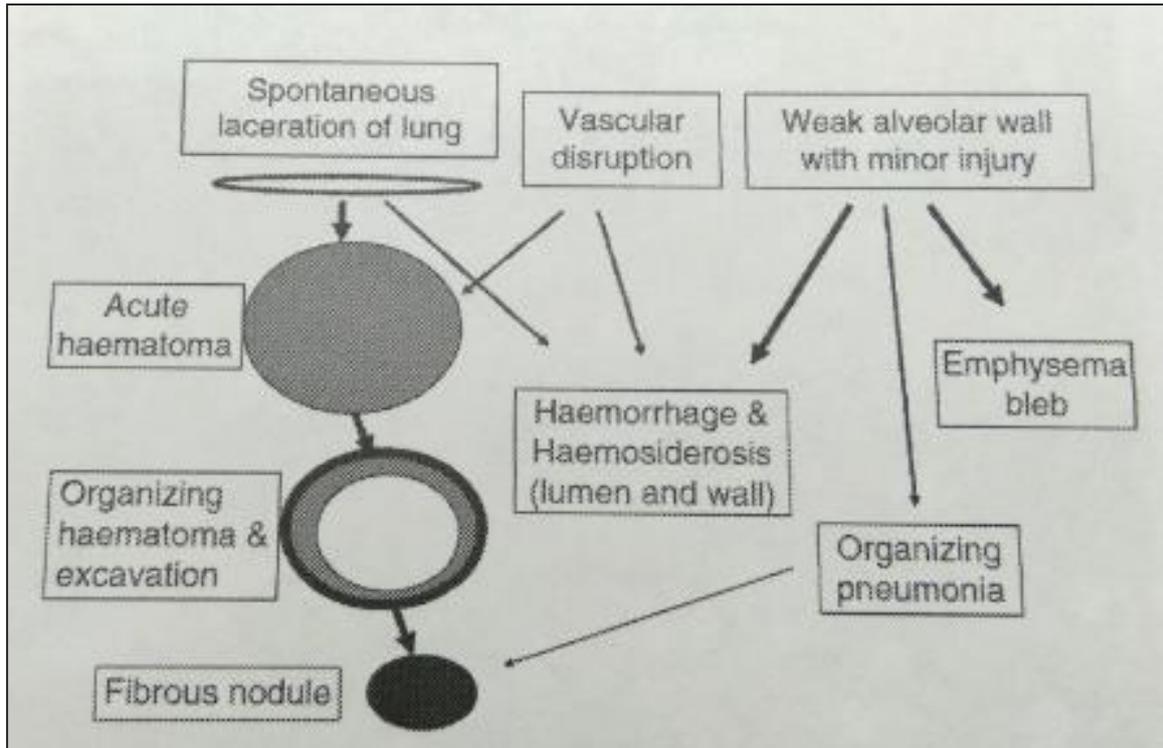


Figura 3: ²¹ *Relación entre las lesiones pulmonares en el EDS vascular. Siguiendo la laceración espontánea del pulmón, aparece el hematoma agudo con su posterior organización y excavación en el tejido, dando como resultado final la formación de un nódulo fibroso. La disrupción vascular, puede ser otra fuente de hematoma agudo y hemosiderosis. Un pequeño daño en la pared alveolar, puede dar lugar a hemorragia y hemosiderosis comentadas previamente pero también a exudado luminal que se organice causando neumonía o a la destrucción del tejido en forma de Blebs y enfisemas.*

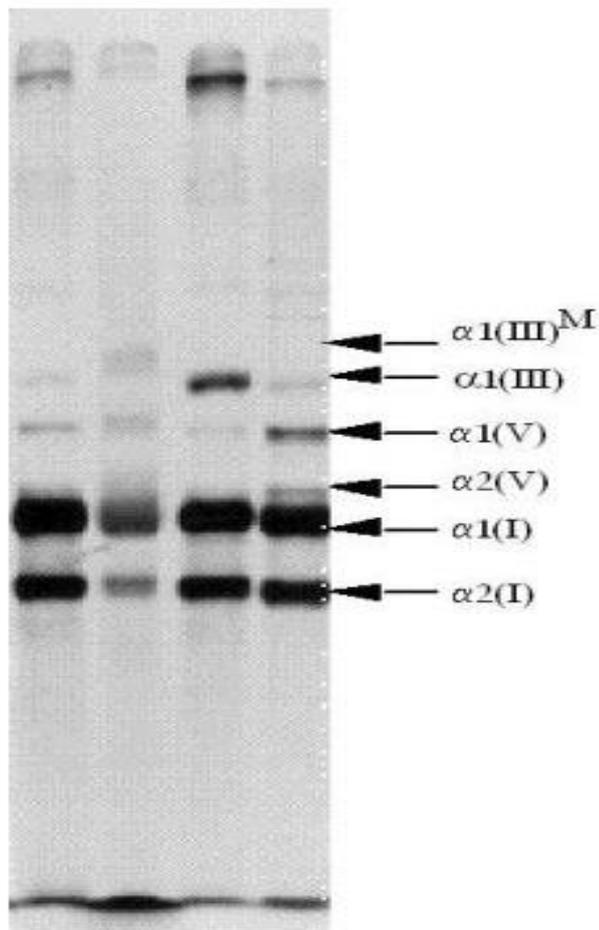


Figura 4. Análisis por electroforesis de la secreción de colágeno de un paciente afectado por EDS vascular.¹¹ La banda que corresponde al colágeno tipo III está indicada por $\alpha 1(III)$. Las columnas 1 y 3 corresponden al medio de cultivo sobrenadante de los fibroblastos cutáneos. Las columnas 2 y 4 corresponden a extractos celulares. La secreción de colágeno tipo III en el medio se reduce en el paciente (columna 1) en comparación con el control (columna 3). Por el contrario, hay retención intracelular de colágeno anormal en los extractos celulares del paciente (columna 2) en comparación con el control. Además, el colágeno III mutante tiene un mayor peso molecular debido a la modificación postraduccionnal adicional $\alpha 1(III) M$.

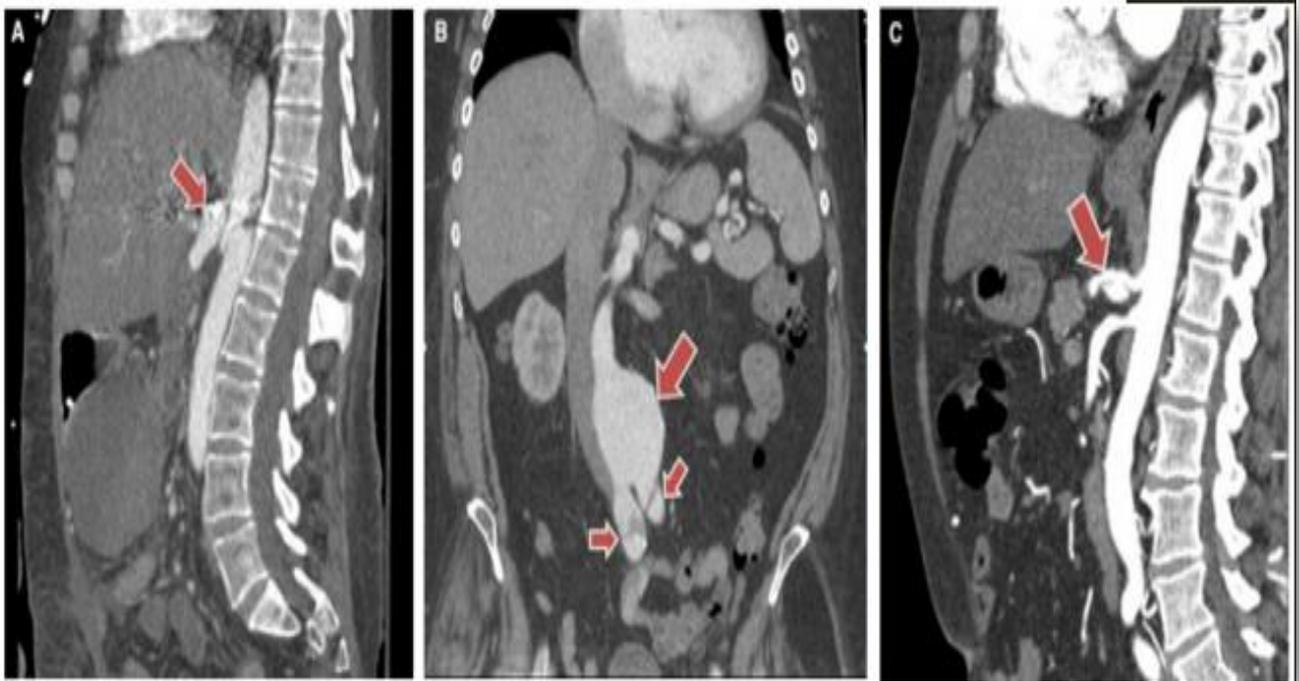


Figura 5. ³¹ Se observa aneurismas intra-abdominal en pacientes EDS tipo vascular. **(A)** Tomografía computerizada sin contraste de una mujer de 50 años: la flecha señala la Embolización “coil” de un aneurisma de la arteria celiaca. **(B)** Angio – TC en una mujer de 60 años que muestra un aneurisma abdominal de 65mm de diámetro (flecha grande) y una disección arterial con dilatación de ambas arterias iliacas comunes de 27 mm la derecha y 25mm la izquierda (flechas pequeñas). **(C)** Angio – TC en una mujer de 56 años que muestra una disección de la arteria celiaca con una aneurisma de 11mm.